

氏 名	外川 奈津子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 科 学
学位記授与番号	博甲第 5333 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	尿酸輸送機構における NPT homologue 及び NPT3 の発現と機能に関する研究
論 文 審 査 委 員	教 授 田中 智之 (主査) 教 授 上原 孝 准教授 古田 和幸

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

尿酸はヒトにおけるプリン化合物の最終代謝産物であり、体内において強力な抗酸化物質として全身で働いている一方で、痛風や神経変性疾患の発症リスクファクターであることが知られている。従って、体内において尿酸値が常に一定に保たれていることは生体の恒常性維持に重要である。血中の尿酸濃度は、腎臓及び小腸においてトランスポーターを介した経細胞輸送により調節されている。これまで、ATP-binding cassette (ABC) 型のトランスポーターは尿酸排泄に関与していることが報告されていたが、solute carrier (SLC) 型の尿酸排泄トランスポーターは同定されていなかった。さらに最近、尿酸トランスポーターは尿酸排泄部位以外における働きも注目されており、SLC 型尿酸トランスポーターは不明であった。

2010 年に当研究室は、SLC17 ファミリーに属する NPT1 が腎臓における尿酸排泄トランスポーターであることを明らかにした。NPT1 は NPT4, NPT homologue, NPT3 とともに NPT サブファミリーを形成しているが、NPT homologue 及び NPT3 の発現と機能は明らかにされていなかった。そこで、本研究において、NPT homologue 及び NPT3 の局在と機能を解明し、尿酸輸送の新たな側面を拓くことを目指した。

発現部位は、RT-PCR 法、あるいは、リアルタイム PCR 法によって遺伝子レベルの発現を解析した。ヒトとマウスの各トランスポーターのアミノ末端 30~50 アミノ酸残基を精製し、家兎に注射して特異的な抗体を調製し、ウェスタンブロット法及び免疫組織化学法によ

りタンパク質レベルの発現と局在を解析した。その結果、NPT homologue は小腸絨毛上皮細胞の刷子縁膜に発現していた。一方、NPT3 は腎臓尿細管のアピカル膜、肝臓胆管の管腔側に発現していることに加え、胎盤合体栄養細胞のアピカル膜（母体血液側）、甲状腺濾胞細胞のアピカル膜、肺気管上皮、脳の血管の周りのアストロサイトに発現していた。輸送活性測定は、トランスポーターの精製・再構成法を用いた。すなわち、各トランスポーターを大量発現させて精製し、凍結融解希釈法を用いて人工膜小胞に再構成して輸送活性を測定した。NPT homologue 及び NPT3 は共に、膜電位及び塩素イオン依存的に、尿酸、パラアミノ馬尿酸、親水性 NSAIDs を輸送した。また、SLC17 ファミリーに保存されているナトリウム依存的リン酸輸送活性は、両者に保存されていた。

以上の結果から、NPT homologue は小腸、NPT3 は脳をはじめ全身に広く発現する SLC 型の尿酸及びアニオン性薬物排泄トランスポーターであると結論した。本研究成果により、これまで不明であった小腸、胎盤、脳の SLC 型の尿酸排泄トランスポーターを同定し、NPT 全ての機能と局在を解明するに至った。

論文審査結果の要旨

申請者は NPT homologue、および NPT3 について生化学的解析を実施し、前者が主に小腸における尿酸排泄に関わることを、後者が腎臓、肝臓、胎盤、甲状腺、肺、脳における尿酸輸送に関わることを強く示唆する結果を得た。また、NPT は有機アニオン性の薬物を輸送することから、これらの薬物と高尿酸血症との関わりを明らかにする上で、薬学的に重要な基礎的知見を与えている。生体内の尿酸輸送システムの全体像が分子的に明らかになったことにより、今後生理的な尿酸の機能の解析をはじめとする、関連研究の飛躍的な発展が期待できる。本研究は生理学領域の有力な専門誌である *Am. J. Physiol.* 誌に二報の論文として掲載された。審査では学位論文として二つの論文をまとめる上で重要な総括や展望について議論が行われ、説明が不足している箇所についていくつかの指摘が審査員より行われた。申請者はこれらに対して丁寧に対応し、本論文を修正した。以上の理由をもって本学位論文を合とする。